

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
9. Jg., S. 28—30, Januar 1971

Steroide und Haut

V. Dehydroepiandrosteron im Plasma und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten von Psoriatikern vor und nach Gabe von Dehydroepiandrosteronsulfat

VON G. W. OERTEL, P. MENZEL, G. HOFFMANN, H. HOLZMANN, B. MORSCHES UND R. GEBHARDT

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie, Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg) und der Universitäts-Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. G. W. Korting) Mainz

(Eingegangen am 16. September 1970)

Vor und nach oraler, 4 wöchiger Gabe von täglich 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat wurden bei 8 männlichen und 8 weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris, sowie bei Kontrollpersonen die Plasmaspiegel von Dehydroepiandrosteron und die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten bestimmt. Während bei den Kontrollpersonen die Verabreichung von Dehydroepiandrosteronsulfat zu einem deutlichen Anstieg der Dehydroepiandrosteron-Konzentration im Plasma und einer Verminderung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität führte, blieb die Medikation bei Psoriatikern ohne statistisch nachweisbaren Einfluß auf die erniedrigten Steroidspiegel oder die erhöhte Enzymaktivität.

Steroids and skin. V, Plasma dehydroepiandrosterone and erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in psoriatic patients before and after the administration of dehydroepiandrosterone sulphate

The plasma levels of dehydroepiandrosterone and erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity were determined in 8 male and 8 female patients with psoriasis vulgaris and in normal subjects before and after a 4 week oral treatment with 20 mg dehydroepiandrosterone per day. While the controls showed a marked increase in plasma dehydroepiandrosterone and a decrease in the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity following the application of dehydroepiandrosterone sulphate, the treatment had no effect on the lowered steroid levels or the increased enzyme activity of psoriatic patients.

Über Zusammenhänge zwischen 3β -Hydroxy-5-androsten-17-on (Dehydroepiandrosteron) im Blut und der Aktivität von Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (EC 1.1.1.49) in Erythrocyten bei Psoriasis vulgaris wurde bereits in einer vorausgegangenen Mitteilung berichtet (1). Im Verlauf dieser Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß bei Psoriatikern männlichen oder weiblichen Geschlechts die Plasmaspiegel des vornehmlich sulfokonjugierten Dehydroepiandrosterons signifikant niedriger lagen als bei entsprechenden Normalpersonen. Zugleich stellte man eine „statistisch auffällige“ Korrelation zwischen dem Logarithmus des Dehydroepiandrosterons im Plasma und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in den Erythrocyten der Psoriatiker fest, wobei niedrige Steroidspiegel jeweils mit hohen Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Werten einhergingen.

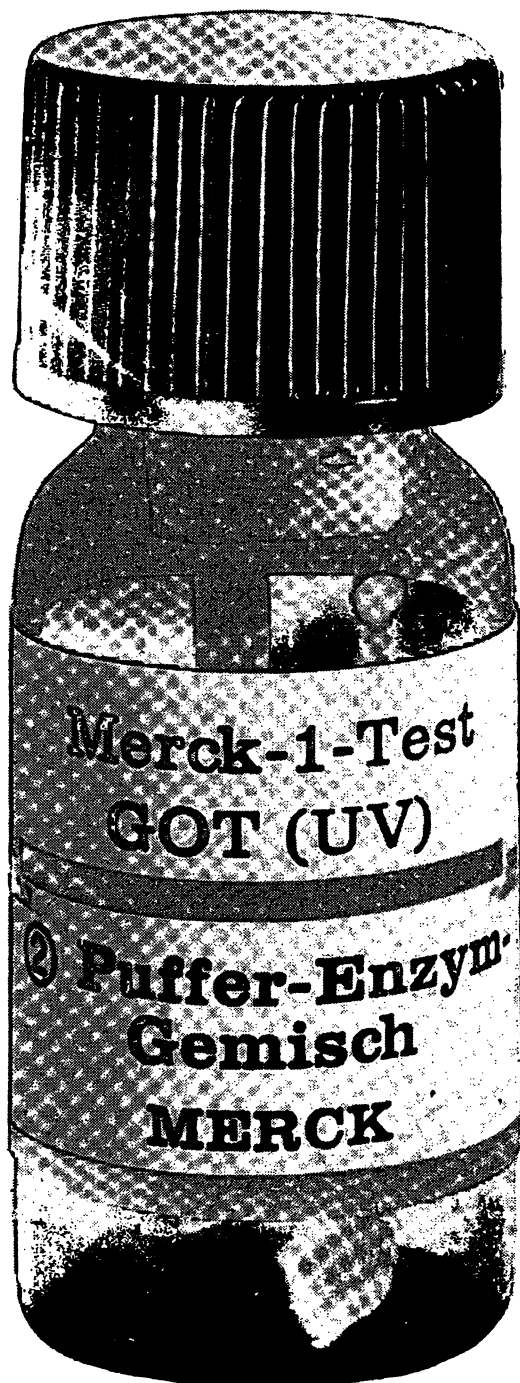
Da das im Plasma überwiegende Dehydroepiandrosteron-sulfatid (2) in physiologischen Konzentrationen die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase aus verschiedenstem Gewebe in-vitro zu hemmen vermag (3—6), lag es nahe, den Mangel an Dehydroepiandrosteron bzw. seinen Sulfokonjugaten bei Psoriasis vulgaris durch die Zufuhr von Dehydroepiandrosteronsulfat auszugleichen (7) und eine Normalisierung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität zu versuchen. Ist doch die Psoriasis u. a. durch eine gesteigerte Stoffwechselaktivität im Pentosephosphatzyklus gekennzeichnet, wobei der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase bekanntlich eine Schlüsselstellung zukommt.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an 8 männlichen und 8 weiblichen Patienten unmittelbar nach ihrer stationären Aufnahme vorgenommen. Es handelte sich fast ausnahmslos um Fälle im floriden Stadium der Psoriasis nummularis. Die Vergleichsgruppe umfaßte 13 stoffwechselgesunde Probanden — 8 Männer und 5 Frauen —. Vor und nach 4 wöchiger Gabe von täglich 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat per os wurden bei allen Versuchspersonen die Plasmaspiegel von Dehydroepiandrosteron, sowie die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in den Erythrocyten bestimmt. Hierzu erfolgte die Blutentnahme jeweils morgens unter Standardbedingungen (gleiche Zeit, nüchtern, Ruhelage). Während die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten in Anlehnung an die Methode von LÖHR und WALLER (8) mit der Biochemica Testpackung der Fa. Boehringer GmbH, Mannheim, bestimmt wurde, benutzte man für die Analyse von Dehydroepiandrosteron in 5—10 ml heparinisierten Plasmas die an anderer Stelle ausführlich beschriebene Methode von TREIBER, RINDT und OERTEL (9).

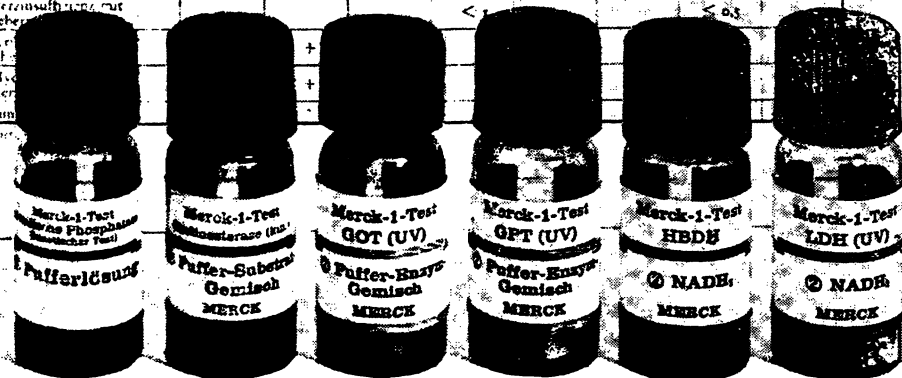
Da der Dehydroepiandrosteron-Gehalt in menschlichem Plasma offenbar geschlechtsabhängig ist (10), erfolgte die mathematisch-statistische Auswertung der gewonnenen Ereignisse in den einzelnen Kollektiven getrennt nach Männern und Frauen. Für die Prüfung auf Unterschiede im Dehydroepiandrosteron-Gehalt des Plasmas und in der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität der Erythrocyten von Psoriatikern und Kontrollpersonen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Die Prüfung auf Unterschiede hinsichtlich dieser Werte vor und nach Gabe von Dehydroepiandrosteronsulfat geschah mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben. Hier ist ein Ergebnis als „wesentlich“, „statistisch gesichert“ oder „signifikant“ anzusehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1% beträgt ($p \leq 1\%$), als „statistisch auffällig“, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 1%, jedoch kleiner oder gleich 5% ist ($1\% < p \leq 5\%$). Durchschnittswert und Standardabweichung wurden in üblicher Weise berechnet (11).

Diagnostica Merck Substanz entscheidet



Differentialdiagnose von Herz- und Lebererkrankungen

| Erkrankungen | AP | GOT | GPT | GOT GPT | LDH | HBDH | HBDH LDH | CKE |
|---|---------|---------|---------|------------|---------|---------|-------------|-----|
| Leberdiagnostik | | | | | | | | |
| Hepatitis, infektiöse und Toxinallergisch | | | ++ | | | | | |
| Akute Hepatitis | N bis + | ++ | ++ | meist < 1 | + | | | |
| Cholestatische Hepatosen | ++ | + | + | | | | | |
| Toxische Hepatosen | | +++ | +++ | | | | | |
| Parasitäre Infektionen | N | +++ | +++ | | | | | |
| Verstauungsleber | +++ | N bis + | N bis + | | N bis + | | | |
| Hämolytischer Ikterus | N | N | N | | ++ | | | |
| Chron. Hepatitis und Leberzirrhose | | + | + | meist > 1 | | | | |
| Akuter Schub einer chron. Hepatitis bzw. Zirrhose | | ++ | ++ | | | | | |
| Kreisl. Leber | N bis + | N bis + | N bis + | | | | | |
| Metastasenleber | ++ | + | + | > 1 | ++ | | | |
| Herzdiagnostik | | | | | | | | |
| Herzinfarkt | | ++ | | | ++ | ++ | ++ | |
| Angina pectoris | | N bis + | | | N bis + | N bis + | | |
| Herzschwäche mit Leber | | | | < 1 | | | < 0,5 | |
| Perikarditis | | + | | | | | | |
| Mikroangiopathie | | + | | | | | | |
| Herz-Lungen-Ödem | | | | | | | | |
| Lungen-Ödem | | | | | | | | |



Merck-1-Test®

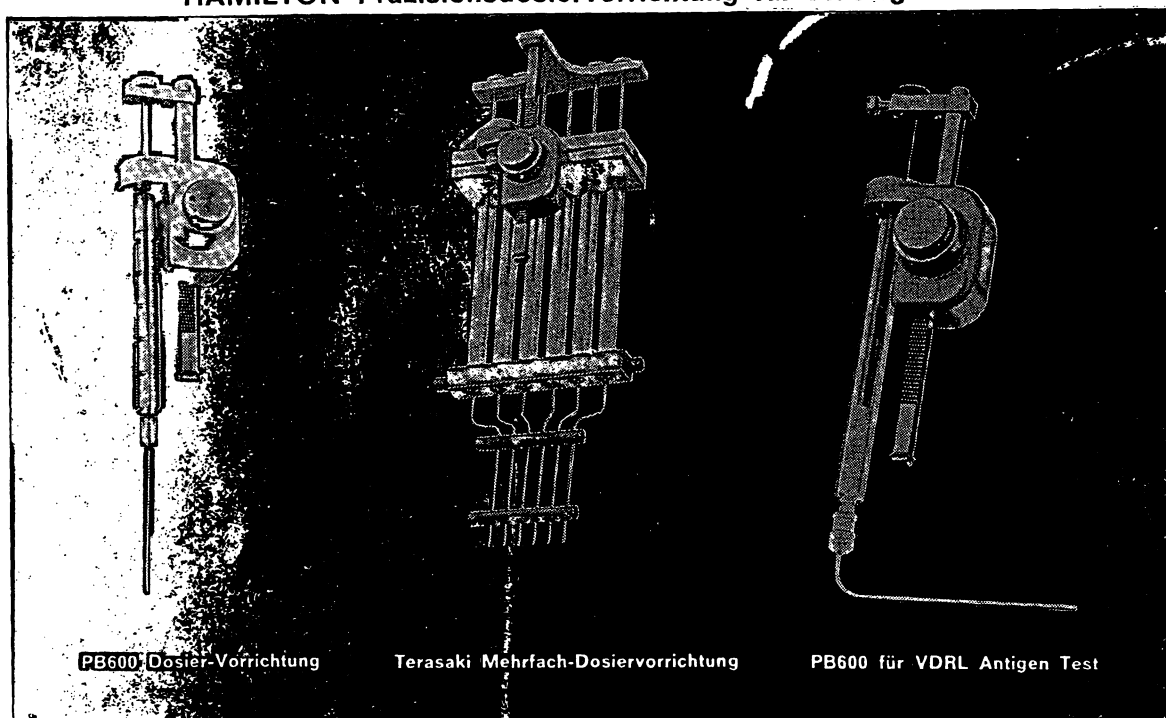
Das moderne Konzept für Sicherheit und Zeitersparnis in Klinik- und Praxislabor bietet ein vollständiges Grundsortiment wichtiger Enzymtests für die Herz- und Leberdiagnostik.

- Merck-1-Test® Alkalische Phosphatase (kin. Test)
- Merck-1-Test® Cholinesterase (kin. Test)
- Merck-1-Test® GOT (UV)
- Merck-1-Test® GPT (UV)
- Merck-1-Test® HBDH (UV)
- Merck-1-Test® LDH (UV)

Verlangen Sie bitte unseren Spezial-Prospekt.
E. Merck, Darmstadt

HAMILTON

HAMILTON Präzisionsdosiervorrichtung für Flüssigkeiten.



HAMILTON-DOSIERVORRICHTUNGEN GEBEN STETS EINE REPRODUZIERBARE GENAUIGKEIT.

Diese Geräte werden besonders in der Forschung für medizinische und chemische Arbeiten verwendet. Bei Druckknopf-Betätigung wird 1/50 des Spritzenvolumens abgegeben.

Einige von vielen Anwendungsgebieten sind die Dünnschicht-Chromatographie (PB 600), Organtransplantation für die Mikrotechnik der Serumtypisierung in der Humanmedizin (Terasaki) und Serologie für VDRL-Teste. Fordern Sie bitte den neuen Hamilton-Katalog an.

Autorisierter Händler für die BRD:

GÜNTHER SCHMIDT

2 HAMBURG 68 - POSTFACH 680104 - TEL. 6020780/6020143

Generalagentur für Europa:

Bezirksvertretungen:

Aachen: Fa. Ludwig Mohren KG
Berlin: Fa. H. Windler KG
Bonn: Fa. C. Gerhardt
Bremen: Fa. H. Jürgens & Co.
Frankfurt: Fa. Willi Fischer KG

Freiburg: Fa. Bender & Hobein
Göttingen: Fa. Bodo Schmidt
Hannover: Fa. H. Jürgens & Co.
Karlsruhe: Fa. Bender & Hobein
Kiel: Fa. Erich Eydam
München: Fa. Schultheiss
Münster: Fa. H. Jürgens & Co.

HAMILTON 

MICROMESURE N.V.
FOR EUROPE, AFRICA AND ASIA
P.O. BOX 205 - THE HAGUE - HOLLAND

Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Einzelergebnisse, die man bei der Bestimmung von Dehydroepiandrosteron im Plasma und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten erhielt, sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Während Tabelle 1 die Plasmaspiegel von Dehydroepiandrosteron bei Psoriatikern und Kontrollpersonen vor und nach Behandlung mit Dehydroepiandrosteron-sulfat zeigt, findet man in Tabelle 2 die dazugehörigen Angaben über die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in den Erythrocyten.

Diskussion

Wie aus den Tabellen 1 und 2 hervorgeht, bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zunächst frühere Befunde (1) einer statistisch nachweisbaren Erniedrigung der Dehydroepiandrosteron-Spiegel im Plasma der männlichen oder weiblichen Psoriatiker. Der bei Normalpersonen feststellbare Geschlechtsunterschied in der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität ihrer Erythrocyten (12) ließ sich jedoch hier wegen der geringen Fallzahl statistisch nicht erfassen. Auch bei den Psoriatikern war ein derartiger Geschlechtsunterschied nicht nachzuweisen, was früheren Ergebnissen (1) entspricht. Obgleich sich bei den Kontrollpersonen und Psoriatikern Unterschiede in der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität der Erythrocyten abzeichnen, die auf eine vermehrte Enzymaktivität bei Psoriatikern hindeuten, so konnte hier keine statistische Aussage getroffen werden, da die Bestimmung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität bei den Kontrollpersonen zwar mit derselben Methode, nicht aber vom gleichen Untersucher im gleichen Laboratorium durchgeführt wurde.

Die eigentliche Fragestellung dieser Arbeit bezog sich jedoch auf die Beeinflussung der Dehydroepiandrosteron-Spiegel im Plasma von Psoriatikern und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in ihren Erythrocyten durch eine 4wöchige Medikation mit Dehydroepiandrosteronsulfat. Fand man bei den Kontrollpersonen einen „statistisch signifikanten“ Anstieg des Dehydroepiandrosterons im Plasma nach 4wöchiger Gabe von täglich 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat, der bei Männern 36,8% bei Frauen sogar 58,0% betrug, so blieben bei männlichen wie weiblichen Psoriatikern statistisch erfaßbare Veränderungen im Dehydroepiandrosteron-Gehalt des Plasmas aus. Auch die Bestimmung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten ergab bei gesunden Männern erwartungsgemäß eine „statistisch signifikante“ und bei gesunden Frauen eine „statistisch auffällige“ Aktivitätsverminderung als Folge der längeren Behandlung mit Dehydroepiandrosteronsulfat. Diese Abnahme der Enzymaktivität unter Dehydroepiandrosteronsulfat konnte jedoch bei Psoriatikern nicht festgestellt werden.

Es erhebt sich die Frage nach dem Verbleib des zugeführten Dehydroepiandrosteronsulfats. War doch in keinem Falle bei den Psoriatikern ein wesentlicher Anstieg der peripheren Plasmakonzentrationen von Dehydroepiandrosteron zu verzeichnen trotz einer täglichen Gabe von 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat, die ungefähr der täglichen Produktionsrate sulfokonjugierten Dehydroepiandrosterons entsprechen (13). Eine raschere Elimination von Dehydroepiandrosteronsulfat im Harn der Psoriatiker oder ein beschleunigter Metabolismus von Dehydroepiandrosteron bzw. sulfokonjugiertem Dehydroepiandrosteron zu den im Enzymtest kaum wirksamen Stoffwechselprodukten wie 3-Hydroxy-5 α -androstan-17-on (Androsteron) oder 3-Hydroxy-5 β -androstan-17-on (Ätiocholanolon) scheint nicht vor-

Tab. 1

Dehydroepiandrosteron im Plasma von Normalpersonen (N) und Patienten mit Psoriasis vulgaris (P) vor (—) und nach (+) 4wöchiger Gabe von 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat/Tag

| Geschlecht | Gruppe | Zahl | Behandlung | Mittelwert (\bar{x}) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ | Standard- abweichung (s) | t | Signifikanz |
|------------|--------|------|------------|--|--------------------------------|--------|--------------|
| ♂ | N | 8 | — | 108,6 | 24,9 | -9,075 | $p \leq 1\%$ |
| | N | 8 | + | 148,6 | 30,3 | | |
| | P | 8 | — | 30,2 | 14,1 | 1,319 | $p > 5\%$ |
| | P | 8 | + | 25,3 | 8,7 | | |
| ♀ | N | 5 | — | 62,4 | 12,8 | -9,704 | $p \leq 1\%$ |
| | N | 5 | + | 98,6 | 13,4 | | |
| | P | 8 | — | 42,7 | 21,2 | -0,695 | $p > 5\%$ |
| | P | 8 | + | 48,8 | 28,8 | | |

Tab. 2

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten von Normalpersonen (N) und Patienten mit Psoriasis vulgaris (P) vor (—) und nach (+) 4wöchiger Gabe von 20 mg Dehydroepiandrosteronsulfat/Tag

| Geschlecht | Gruppe | Zahl | Behandlung | Mittelwert (\bar{x}) $\text{mU}/10^9\text{ Ery}$ | Standard- abweichung (s) | t | Signifikanz |
|------------|--------|------|------------|--|--------------------------------|--------|--------------------|
| ♂ | N | 8 | — | 109,4 | 18,5 | 4,163 | $p \leq 1\%$ |
| | N | 8 | + | 103,7 | 18,2 | | |
| | P | 8 | — | 173,0 | 40,1 | 0,343 | $p > 5\%$ |
| | P | 8 | + | 166,3 | 25,9 | | |
| ♀ | N | 5 | — | 111,3 | 11,8 | 4,662 | $5\% \geq p > 1\%$ |
| | N | 5 | + | 105,1 | 9,7 | | |
| | P | 8 | — | 133,7 | 71,8 | -0,744 | $p > 5\%$ |
| | P | 8 | + | 161,9 | 54,6 | | |

zuliegen. Erste Untersuchungen über die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron und seinen Metaboliten im Harn von Psoriatikern vor und nach Gabe von Dehydroepiandrosteronsulfat lassen keine diesbezüglichen Schlüsse zu. Als Ursache für das überraschende Verschwinden oral zugeführten Dehydroepiandrosteronsulfats käme weiter eine Störung in der Resorptionsfähigkeit des Darmes bei Psoriatikern in Betracht. Die Exkretion markierter Steroide in den Faeces von Normalpersonen nach i. v. Injektion von markiertem Dehydroepiandrosteronsulfat ist bekannt (14). Auf der anderen Seite erreicht die Ausscheidung markierter Steroide im Harn nach intraduodenaler Applikation von markiertem Dehydroepiandrosteronsulfat (15) ähnliche Werte, wie sie nach i. v. Injektion desselben Materials gefunden werden. Solche Befunde lassen auf eine praktisch vollständige Resorption oral verabfolgten Dehydroepiandrosteronsulfats schließen. Ob es sich bei der hypothetischen Resorptionsstörung um einen Enzymdefekt handelt, welcher die für eine Resorption notwendige Umwandlung des wasserlöslichen Dehydroepiandrosteronsulfats in das lipophile Sulfatid beeinträchtigt, oder um eine Verminderung der Membran-

permeabilität, sei dahingestellt. Entsprechende Experimente, die zur Klärung dieser Frage beitragen sollen, sind bereits in Gang. Auch die Rolle der Haut bei der Eliminierung von C_{19} -Steroiden ist hier weiterhin offen (16). Eine erhöhte Stoffwechselaktivität im Pentosephosphatzyklus der Haut bei Psoriasis vulgaris spricht allerdings gegen eine verstärkte Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron durch die Haut bei derartigen Patienten. Es sei denn, diese Exkretion beträfe weitgehend Steroid-sulfate, die keinerlei Wirkung als Inhibitoren der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase besitzen.

Insgesamt gesehen dürften die vorstehenden Untersuchungsergebnisse die Auffassung bestärken, daß zwischen Dehydroepiandrosteron bzw. sulfokonjugiertem Dehydroepiandrosteron im Blut und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten einwandfreie Zusammenhänge bestehen, die für die Ätiologie der Psoriasis von besonderer Bedeutung sein könnten.

Der Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach, danken wir für die Überlassung von Dehydroepiandrosteronsulfat und die Unterstützung der Untersuchungen.

Literatur

1. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, G. HOFFMANN, P. MENZEL und G. W. OERTEL, *Z. Haut-Geschl.-Krht.*, Berlin 45, 579 (1970). — 2. OERTEL, G. W., *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 343, 246 (1966). — 3. OERTEL, G. W. und I. REBELEIN, *J. Steroid Biochem.* 1, 93 (1970). — 4. OERTEL, G. W., P. MENZEL und D. BAUKE, *Clin. chim. Acta*, (Amsterdam) 27, 197 (1970). — 5. OERTEL, G. W., P. MENZEL und D. BAUKE, *Steroidologia*, im Druck. — 6. MENZEL, P., M. GOBBERT und G. W. OERTEL, *Hormone Metab. Res.* 2, 225 (1970). — 7. OERTEL, G. W. und P. MENZEL, *Arzneimittel-Forsch.*, Aulendorf 20, 417 (1970). — 8. LÖHR, G. W. und H. D. WALLER, in H. U. Bergmeyer, *Methoden der enzymatischen Analyse*; Verlag Chemie, Weinheim (1962). — 9. TREIBER, L., W. RINDT und G. W. OERTEL, *diese Z.* 5, 102 (1967). — 10. VIHKO, R., *Acta endocr., K'hvn Suppl.* 109 (1966). — 11. KOLLER, S., in H. Rauen, *Biochemisches Taschenbuch*. II. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964). — 12. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, P. MENZEL und G. W. OERTEL, *Klin. Wschr.* 48, 953 (1970). — 13. MACDOANLD, P. C., A. CHAPDELAIN, O. GONZALEZ, E. GURPIDE, R. VANDE WIELE und S. LIEBERMAN, *J. Clin. Endocr.*, Springfield 25, 1557 (1965). — 14. HELLSTRÖM, K., J. SJÖVALL und R. VIHKO, *Acta endocr., K'hvn* 60, 501 (1969). — 15. KNAPSTEIN, P., F. WENDLBERGER und G. W. OERTEL, *Experientia*, Basel 23, 480 (1967). — 16. OERTEL, G. W. und L. TREIBER, *Europ. J. Biochem.* 7, 234 (1969).

Prof. Dr. G. W. Oertel
Univ. Frauenklinik
6500 Mainz
Langenbeckstr. 1